

**KORELASI ANTARA RASIO *APOLIPOPROTEIN B/APOLIPOPROTEIN A-I*
DAN *GAMMA-GLUTAMYL TRANSFERASE* PADA PASIEN
PENYAKIT GINJAL KRONIK**

TESIS

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Magister
Program Studi Magister Kedokteran Keluarga
Minat Utama Ilmu Biomedik**



**Oleh:
Harnadi
S501102026**

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS SEBELAS MARET
SURAKARTA
2016**

PERSETUJUAN

KORELASI ANTARA RASIO *APOLIPOPROTEIN B/APOLIPOPROTEIN A-I*
DAN *GAMMA-GLUTAMYL TRANSFERASE* PADA PASIEN
PENYAKIT GINJAL KRONIK

TESIS

Oleh :
Harnadi
S501102026

Komisi	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Pembimbing			
Pembimbing I	Prof. Bhisma Murti, dr., MPH., PhD NIP. 195510211994121001		Januari 2016
Pembimbing II	M. I. Diah P., dr., SpPK (K), MSc NIP. 197609062014092001		Januari 2016

**Telah dinyatakan memenuhi syarat
Pada tanggal.... Januari 2016**

Kepala Program Studi Kedokteran Keluarga
Program Pascasarjana UNS

Prof. Dr. A.A. Subijanto, dr., MS.
NIP. 19481107 197310 1 003

PENGESAHAN

KORELASI ANTARA RASIO *APOLIPOPROTEIN B/APOLIPOPROTEIN A-I*
DAN *GAMMA-GLUTAMYL TRANSFERASE* PADA PASIEN
PENYAKIT GINJAL KRONIK

TESIS

Oleh: **Harnadi**

NIM: **S501102026**

Tim Penguji

Jabatan	Nama	Tanda tangan
Ketua	Dr. Hari Wujoso, dr., SpF., MM NIP. 19621022 199503 1 001	
Anggota Penguji	1. Prof. Dr. Muchsin D., dr., SU, AIFO, MARS NIP. 19480531 197603 1 001	
	2. Prof. Bhisma Murti, dr., MPH., MSc., PhD NIP. 19551021 199412 1 001	
	3. M. I. Diah P., dr., SpPK(K). MSc. NIP. 19760906 201409 2 001	

Telah dipertahankan di depan penguji
dan dinyatakan telah memenuhi syarat
pada tanggal 28 Januari 2016

Direktur Program Pascasarjana UNS

Kepala Program Studi Kedokteran
Keluarga

Prof. Dr. M. Furqon Hidayatullah, M.Pd
NIP. 19600727 198702 1 001

Prof. Dr. A.A. Subijanto, dr., MS
NIP. 19481107 197310 1 003

PERNYATAAN ORISINALITAS DAN PUBLIKASI TESIS

Penulis menyatakan dengan sebenarnya bahwa :

Tesis yang berjudul : **“KORELASI ANTARA RASIO *APOLIPOPROTEIN B / APOLIPOPROTEIN A-I* DAN *GAMMA-GLUTAMYL TRANSFERASE* PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIS”** ini adalah karya penelitian saya sendiri dan bebas plagiat, serta tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik serta tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali secara tertulis digunakan sebagai acuan dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber acuan serta daftar pustaka.

Surakarta, Januari 2016

Harnadi

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan kasih-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan tesis dengan judul Korelasi antara Rasio *Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I* dan *Gamma-Glutamyl Transferase* pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik untuk memenuhi persyaratan mencapai derajat Magister Program Studi Kedokteran Keluarga Minat Utama Ilmu Biomedik Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Penulis mengucapkan terima kasih yang tidak terhingga kepada:

1. Prof. Dr. R. Karsidi, MS selaku Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta.
2. Prof. Dr. M. Furqon Hidayatullah, M.Pd selaku Direktur Program Studi Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta.
3. Endang Agustinar, dr., M.Kes selaku Direktur Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr Moewardi di Surakarta.
4. Prof. Dr. A.A. Subijanto, dr., MS. selaku Kepala Program Studi Magister Kedokteran Keluarga.
5. Prof. Bhisma Murti, dr., MPH, MSc, PhD selaku dosen statistik Pascasarjana Program Studi Magister Kedokteran Keluarga Universitas Sebelas Maret Surakarta serta Pembimbing I.
6. M. I. Diah P., dr., MSc, Sp.PK(K) selaku Staf Pengajar PPDS Patologi Klinik FK UNS/RSUD Dr.Moewardi di Surakarta serta Pembimbing II.
7. B. Rina A. S., dr., SpPK(K) selaku Kepala Instalasi Patologi Klinik dan Ketua Program Studi PPDS Patologi Klinik FK UNS/RSUD Dr.Moewardi di Surakarta.
8. Prof. Dr. JB. Suparyatmo, dr., Sp.PK(K) selaku Kepala Kelompok Staf Medis Patologi Klinik RSUD Dr.Moewardi di Surakarta.
9. Dian Ariningrum, dr., MKes, Sp.PK selaku Kepala Bagian Patologi Klinik RSUD Dr. Moewardi di Surakarta.
10. Seluruh pasien dalam subyek penelitian ini.
11. Keluargaku atas segala motivasi dan doanya.

12. Teman-teman PPDS Patologi Klinik FK UNS/RSUD Dr.Moewardi di Surakarta terutama angkatan Januari 2011 atas motivasi dan bantuannya.
13. Rekan-rekan analis dan administrasi di Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr.Moewardi di Surakarta atas dukungan dan kerjasamanya.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan tesis penelitian ini masih terdapat kelemahan dan kekurangan yang perlu dilengkapi. Karena itu, dengan rendah hati penulis mengharapkan masukan, koreksi dan saran untuk melengkapi kelemahan dan kekurangan tersebut.

Akhir kata, dengan memperhatikan dan mengikuti bimbingan, arahan dan perbaikan dari pembimbing, penulis berharap tesis ini dapat berguna bagi kemajuan ilmu pengetahuan.

Surakarta, Januari 2016

Harnadi

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
DAFTAR SINGKATAN	xi
INTISARI	xiii
ABSTRACT	xiv
BAB I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang Penelitian	1
B. Perumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	6
E. Penelitian Relevan	6
BAB II. LANDASAN TEORI	
A. Tinjauan Pustaka	8
1. Penyakit Ginjal Kronik	8
2. Rasio ApoB/apoA-I	12
3. <i>Gamma-glutamyltransferase</i>	19
4. Dislipidemia dan Stres Oksidatif pada PGK	22
B. Kerangka Berpikir	29
C. Hipotesis Penelitian	31
BAB III. METODE DAN CARA PENELITIAN	
A. Tempat dan Waktu Penelitian	32
B. Jenis dan Rancangan Penelitian	32
C. Populasi Penelitian dan Teknik Sampling	32
D. Besar Sampel	33
E. Variabel Penelitian	34
F. Definisi Operasional Variabel Penelitian dan Pengukuran.....	34
G. Cara Penelitian	38
H. Skema Alur Penelitian	39
I. Kontrol Kualitas Internal.....	39
J. Analisis Statistik.....	40
K. Pertimbangan Etik.....	41
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Validitas Uji Analitik	42
B. Karakteristik Subyek Penelitian	44
C. Korelasi antara Rasio ApoB/apoA-I dan GGT	46
BAB V. SIMPULAN DAN SARAN	
A. Simpulan	49
B. Saran	49
DAFTAR PUSTAKA	50
LAMPIRAN	54

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1. Klasifikasi PGK berdasarkan stadium penyakit.....	10
Tabel 3.1. Batas KV maksimum parameter.....	40
Tabel 4.1. Hasil uji presisi sehari	42
Tabel 4.2. Hasil uji presisi hari ke hari untuk pemeriksaan apoB dan GGT	43
Tabel 4.4. Hasil uji akurasi	44
Tabel 4.5. Karakteristik dasar subyek penelitian	44
Tabel 5.1. Hasil uji presisi sehari pemeriksaan apoA-I	56
Tabel 5.2. Hasil uji presisi sehari apoB	57
Tabel 5.3. Hasil uji presisi sehari GGT.....	58
Tabel 5.4. Hasil uji presisi hari ke hari pemeriksaan apoB.....	59
Tabel 5.6. Hasil uji presisi hari ke hari pemeriksaan GGT.....	60

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Skema dari faktor risiko tradisional dan uremia pada PGK yang menimbulkan komplikasi penyakit kardiovaskuler	11
Gambar 2.2. Skema HDL dan LDL dengan inti komponen lemak dan protein.....	13
Gambar 2.3. Gambaran fungsional dari apolipoprotein.....	16
Gambar 2.4. Peran GGT pada metabolisme glutathione.....	19
Gambar 2.5. Efek PGK pada metabolisme apoB dan ApoA-I.....	24
Gambar 2.6. Kadar serum lipid pada pasien PGK pada berbagai stadium.....	26
Gambar 2.7. Kerangka teori	31
Gambar 3.1. Skema alur penelitian.....	39
Gambar 4.1. Grafik korelasi antara rasio apoB/apoA-I dan GGT	47
Gambar 5.1. Grafik hasil uji presisi sehari pemeriksaan apoA-I.....	56
Gambar 5.2. Grafik hasil uji presisi sehari apoB.....	57
Gambar 5.3. Hasil uji presisi sehari GGT.....	58
Gambar 5.4. Hasil uji presisi hari ke hari pemeriksaan apoB.....	59
Gambar 5.5. Hasil uji presisi hari ke hari pemeriksaan GGT.....	60

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Formulir persetujuan mengikuti penelitian dan tindakan medis	54
Lampiran 2. Formulir isian penelitian	55
Lampiran 3. Hasil uji presisi dan akurasi	56
Lampiran 4. Hasil analisis data	61
Lampiran 5. <i>Ethical Clearance</i>	65

DAFTAR SINGKATAN

ABC	: <i>ATP-binding cassette</i>
ATP	: <i>Adenosine triphosphate</i>
Apo	: <i>Apolipoprotein</i>
BB	: Berat badan
CETP	: <i>Cholesterol ester transfer protein</i>
CG	: <i>Cockcroft-Gault</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
d	: Selisih
d%	: bias
ELISA	: <i>Enzyme linked immunosorbent assay</i>
GFR	: <i>Glomerular filtration rate</i>
GGT	: <i>Gamma-glutamyl transferase</i>
GSH	: <i>Glutathione</i>
HDL	: <i>High-density lipoprotein</i>
HL	: <i>Hepatic lipase</i>
HR	: <i>Hazard ratio</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular adhesion molecule-1</i>
IDL	: <i>Intermediate-density lipoprotein</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IU	: <i>Internasional Unit</i>
IFCC	: <i>International Federation of Clinical Chemistry</i>
kD	: <i>Kilo Dalton</i>
KV	: Koefisien variasi
LCAT	: <i>Lechitin cholesterol acyl transferase</i>
LDL	: <i>Low-density lipoprotein</i>
LFG	: Laju filtrasi glomerulus
LPL	: <i>Lipoprotein lipase</i>
LRP	: <i>LDL receptor-related protein</i>
mg/dl	: miligram/desiliter
MCP-1	: <i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
MDRD	: <i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
n	: Jumlah sampel
NA	: Nilai aktual
NADPH	: <i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
NKF	: <i>National Kidney Foundation</i>
NCEP-ATP	: <i>The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear factor-kappa beta</i>
NO	: <i>Nitric oxide</i>
OAT	: <i>Organic anion transporter</i>
OH [•]	: <i>Hydroxyl radical</i>
ONOO ⁻	: <i>Peroxynitrite</i>
oxLDL	: <i>Oxidized LDL</i>
PAI-1	: <i>Plasminogen activator inhibitor 1</i>
Pernefri	: Perhimpunan Nefrologi Indonesia
PGK	: Penyakit ginjal kronis
RCT	: <i>Reverse cholesterol transport</i>
RIA	: <i>Radioimmunoassay</i>

ROO ⁻	: <i>Peroxyl radicals</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen spesies</i>
RSUD	: Rumah Sakit Umum Daerah
sdLDL	: <i>Small dense LDL</i>
SB	: Simpang baku
SOD	: <i>Superoxide dismutase</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrosis factor-alpha</i>
VCAM-1	: <i>Vascular cell adhesion molecules-1</i>
VLDL	: <i>Very low-density lipoproteins</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

KORELASI ANTARA RASIO *APOLIPOPROTEIN B/APOLIPOPROTEIN A-I*
DAN *GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE* PADA PASIEN
PENYAKIT GINJAL KRONIK

Harnadi*, Bhisma Murti**, M.I. Diah Pramudianti**

*Mahasiswa Program Pasca Sarjana UNS Surakarta **Staf Pengajar Program
Pasca Sarjana UNS Surakarta

INTISARI

Latar belakang: Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan faktor risiko tinggi terjadinya penyakit kardiovaskuler. Peningkatan rasio apoB/apoA-I terjadi sejak awal dalam patogenesis PGK. *Gamma-glutamyl transferase* (GGT) merupakan petanda kerusakan hati, tetapi juga terbukti sebagai petanda stres oksidatif. Tujuan penelitian ini menganalisis korelasi antara rasio apoB/apoA-I dan GGT pada pasien PGK

Metode: Penelitian analitik observasional dengan pendekatan potong lintang pada bulan Agustus – September 2015. Jumlah sampel pasien PGK dalam penelitian ini adalah 30 orang. Pasien PGK sesuai kriteria *National Kidney Foundation* tahun 2012, diperiksa rasio apoB/apoA-I dan GGT. Dilakukan analisis korelasi terhadap variabel rasio apoB/apoA-I dan GGT, $p < 0,05$ dianggap signifikan.

Hasil: rasio apoB/apoA-I didapatkan nilai tengah (persentil 25 – persentil 75) 1,21 (1,12 – 1,27), kadar GGT didapatkan nilai tengah (persentil 25 – persentil 75) 36,50 (32,25 – 50,00) IU/l. Uji analisis korelasi Spearman didapatkan $r: 0,414$ dengan $p: 0,023$.

Simpulan: Terdapat korelasi positif, sedang dan signifikan secara statistik antara rasio apoB/apoA-I dan GGT pada pasien PGK.

Kata kunci: PGK, rasio apoB/apoA-I, GGT

THE CORRELATION BETWEEN APOLIPOPROTEIN B/APOLIPOROTEIN A-I
RATIO AND GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE
IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS

Harnadi*, Bhisma Murti**, M.I. Diah Pramudianti**

*Student of Postgraduate Sebelas Maret University Surakarta **Lecturers of
Postgraduate Sebelas Maret University Surakarta

ABSTRACT

Background: Chronic kidney disease (CKD) is a high risk factor of cardiovascular disease. Increased apoB/apoA-I ratio occurs in early pathogenesis of CKD. Gamma-glutamyl transferase (GGT) is a marker liver injury but now is guaranteed a marker oxidative stress. This study was conducted to find the correlation between apoB/apoA-I ratio and GGT in CKD patients.

Method: This analytical observational study used cross-sectional approach in August – September 2015. 30 samples of CKD patients were included in this study. All CKD patients who met National Kidney Foundation 2012 criteria were measured for apoB/apoA-I ratio and GGT levels. Analysis correlation test was used to analysis between apoB/apoA-I ratio and GGT. $p < 0.05$ was considered significant.

Result: apoB/apoA-I ratio median (percentil 25th – percentil 75th) was 1.21 (1.12 – 1.27), GGT level median (percentil 25th – percentil 75th) was 36.50 (32.25 – 50.00) IU/l. Spearman correlation analysis test resulting $r: 0.414$ with $p: 0.023$.

Conclusion: There was a positive correlation, moderate and statistically significant between apoB/apoA-I ratio and GGT in CKD patients.

Key words: CKD, apoB/apoA-I ratio, GGT